

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer:

**0 358 105
A2**

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 89116065.7

(51) Int. Cl.⁵: **A61J 3/10 , B30B 11/00 ,
A61K 9/20**

(22) Anmeldetag: 31.08.89

(30) Priorität: 07.09.88 DE 3830353

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
14.03.90 Patentblatt 90/11

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LI NL SE

(71) Anmelder: **BASF Aktiengesellschaft**
Carl-Bosch-Strasse 38
D-6700 Ludwigshafen(DE)

(72) Erfinder: **Klimesch, Roger, Dr.**
Georg-Froebe-Strasse 43
D-6146 Alsbach-Haehnlein 2(DE)
Erfinder: **Bleckmann, Gerhard**
Giselherstrasse 9
D-6840 Lampertheim 5(DE)
Erfinder: **Farwerck, Karl-Peter**
Enzingerstrasse 32
D-6520 Worms 21(DE)
Erfinder: **Schlemmer, Lothar**
Duisbergstrasse 1 a
D-6701 Masdorf(DE)
Erfinder: **Sanner, Axel, Dr.**
Lorscher Ring 2 c
D-6710 Frankenthal(DE)

(54) **Verfahren zur kontinuierlichen Herstellung von festen pharmazeutischen Formen.**

(57) Verfahren zum Tablettieren einer Mischung von mindestens einem pharmazeutischen Wirkstoff und mindestens einem thermoplastischen Polymeren, dadurch gekennzeichnet, daß man die Mischung extrudiert und den noch verformbaren Strang zwischen zwei sich streckenweise berührenden, gegensinnig umlaufenden und auf der Kontaktstrecke parallel-laufenden Bändern oder einem Band und einer Walze zu Tabletten verpreßt, wobei die formgebenden, gegebenenfalls sich paarweise ergänzenden Vertiefungen in beiden oder nur in einem der umlaufenden formgebenden Elemente angebracht sind.

EP 0 358 105 A2

Verfahren zur kontinuierlichen Herstellung von festen pharmazeutischen Formen

Die Erfindung betrifft ein kontinuierliches Verfahren zur Herstellung von festen pharmazeutischen Formen durch Extrusion einer wirkstoffhaltigen Polymerschmelze und Verformen des noch plastischen Stranges zwischen einem Band und einer Walze oder zwei Bändern.

Es ist bekannt, daß man pharmazeutische Wirkstoffe enthaltende Polymerschmelzen extrudieren und durch Spritzguß oder Kalandrieren verformen kann (EP-A-240 904 und 240 906). Das Spritzgußverfahren ist nicht vollkontinuierlich, sondern arbeitet mit sich im Takt wiederholenden Arbeitsgängen, die sich wegen der erforderlichen Kühlzeiten nicht in dem für eine Großserienfertigung erforderlichen Maß beschleunigen lassen. Auch beim Kalandrieren ist die Produktionsgeschwindigkeit begrenzt, weil die Walzen sich nur entlang einer Linie berühren, so daß die Kühlzeit nur bei langsam laufenden Walzen ausreicht, um den heißen, noch plastischen Strang soweit abzukühlen, daß die erhaltenen Formlinge dimensionsstabil sind.

Der Erfindung lag daher die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur kontinuierlichen Herstellung von festen pharmazeutischen Formen zu entwickeln, das zum einen eine Großproduktion und zum anderen auch die Verarbeitung von nur langsam aushärtenden Schmelzen erlaubt.

Die Lösung dieser Aufgabe besteht in den Verfahren und Vorrichtungen nach den Ansprüchen.

Wenn auch Fälle denkbar sind, in denen ein Vormischen zweckmäßig ist, so daß ein einfacher Extruder genügt, so ist es doch in der Regel wesentlich vorteilhafter, wenn der Extruder in üblicher Weise als ein- oder mehrwelliger Mischextruder gestaltet ist, so daß ein Vormischen nicht erforderlich ist. Der Mischextruder (1) kann mehrere Einfüllstutzen (2), gegebenenfalls für die getrennte Zugabe von festen oder flüssigen Mischungsbestandteilen, sowie einen Rohrstutzen zur Inertbegasung (in der Regel Stickstoff) und/oder Entgasung besitzen. Zur Erhöhung des Durchsatzes kann der Extruder mehr als eine Düse (3) haben.

Um einen sicheren Transport des extrudierten Stranges zu gewährleisten und sein Abreißen hinter der Düse zu vermeiden, extrudiert man zweckmäßig schräg nach unten. Der jeweils zweckmäßigste Winkel hängt von den Produkteigenschaften und der Fahrweise (z.B. Extrusionstemperatur und -geschwindigkeit) ab.

Die Formgebung schließt sich unmittelbar an den Extrusionsvorgang an. Man führt den noch plastischen extrudierten Strang, gegebenenfalls mit Hilfe einer geeigneten Führungsrinne (8), durch die in den Ansprüchen 18 bis 23 beschriebenen Vorrichtungen zur Formgebung.

Im allgemeinen ist es sinnvoll, die formgebenden Teile (Walze und Band bzw. Doppelband) auf 10 bis 20 °C zu kühlen. Tieferen Temperaturen sind ohne erheblichen Aufwand unzweckmäßig wegen der zu erwartenden Kondensatbildung. Die formgebenden Teile sind daher vorzugsweise mit den üblichen Kühlvorrichtungen zum Kühlen mit einer Kühlflüssigkeit versehen. In manchen Fällen genügt auch die natürliche Luftkühlung. Es kann auch zweckmäßig sein, die formgebenden Teile zu beheizen.

Falls der Extruder mehr als eine Düse hat, gehört bzw. gehören zu jeder Düse eine oder mehrere Reihen umlaufender formgebender Vertiefungen in der Walze und/oder im Band bzw. (beim Doppelband) in einem oder beiden Bändern.

Im Fall der elastischen Bänder nach den Ansprüchen 2 und 18 (Fig. 1) sind in den Bändern jeweils einander gegenüberliegende formgebende Vertiefungen angebracht, die paarweise die Tablettenform bestimmen. Zweckmäßig enthält die Vorrichtung eine übliche Steuer- und Regeleinrichtung, die dafür sorgt, daß die beiden Formhälften jeweils exakt zusammentreffen. Die Bänder bestehen aus einem gefüllten Elastomer, beispielsweise mit Aluminiumpulver oder -Schuppen gefülltem Polypropylen, Acrylnitril-Butadien-Styrol-Copolymeren, Polyamid, Polycarbonat oder deren Mischungen, wobei der Füllstoff die Wärmeleitfähigkeit verbessert, und die Bandstärke ist etwas größer als die Tiefe der Formhälften.

Metallgliederbänder (Fig. 2) können aus verschiedenen Metallen wie Messing, Bronze, Kupfer, vorzugsweise aus korrosions- und abrasionsfestem Stahl bestehen. Die Bänder sind unterteilt in Segmente (Glieder), die formgebende Vertiefungen enthalten. Pro Segment können sowohl in der Längsrichtung wie auch nebeneinander mehrere formgebende Vertiefungen eingraviert sein.

Im Fall glatter Bänder in Kombination mit gravierten Walzen nach den Ansprüchen 4 und 20 (Fig. 3) können die Bänder sowohl aus Elastomeren wie aus Metall bestehen, bevorzugt werden dünne Stahlbänder.

Das glatte Band kann auch durch eine feststehende glatte, ebene oder vorzugsweise in Anpassung an die Walze konkav gewölbte Wand ersetzt sein (Ansprüche 5 und 21; Fig. 4).

Bei der im Anspruch 22 (Fig. 5) genannten Vorrichtung wird ein elastisches, mit formgebenden Vertiefungen versehenes Band, wie oben beschrieben, in Kombination mit einer glatten Walze, vorzugsweise aus Metall, insbesondere korrosionsfestem Stahl, verwendet.

Schließlich können Walze (4) und Band (5) mit miteinander paarweise korrespondierenden formgeben-

den Vertiefungen (6) versehen sein (Ansprüche 7 und 23; Fig. 6).

Aufgrund der längeren Kontaktzeit zwischen den Bändern bzw. dem Band und der Walze ist die Kühlzeit im Vergleich mit dem in EP-A-240 906 beschriebenen Walzenpaar, das sich nur an einer Linie berührt, wesentlich verlängert. Dadurch kann einerseits der Durchsatz erhöht werden, indem man die Umdrehungsgeschwindigkeit im Vergleich zum Walzenpaar steigert, andererseits können auch pharmazeuti-

sche Mischungen verarbeitet werden, die nur sehr langsam sich verfestigen.

Am längsten ist die Abkühlzeit bei Anwendung zweier Bänder (vgl. Fig. 1 und 2). Ähnlich ist es bei der Anordnung gemäß Anspruch 22 und Fig. 5 (Band mit Vertiefungen und glatte Walze). Hierbei ist allerdings die Form während des größten Teils der Kühlzeit nach oben offen. Das Band wird von unten gekühlt.

Bei Verwendung einer gravierten Walze in Kombination mit einem glatten Band ist sowohl eine Anordnung nach Fig. 3 wie nach dem Prinzip der Fig. 6 möglich. Bei der Anordnung nach Fig. 3 wird zweckmäßig nur die Walze gekühlt, während bei der Anordnung nach dem Prinzip der Fig. 6 Walze und Band gekühlt werden können, es ist aber auch in besonderen Fällen möglich, das Band zu kühlen und die Walze zu beheizen. Bei beiden Anordnungen kann der Umschlingungswinkel (das vom Band umschlossene Walzensegment) selbstverständlich größer oder kleiner als in der Zeichnung sein.

Die Elemente der Vorrichtung sind jeweils so anzuordnen, daß der Formling am Ende der Kühlstrecke nach unten herausfallen kann. Es empfiehlt sich jedoch sicherheitshalber, zusätzlich eine Abstreifwalze vorzusehen, die für eine zuverlässige Entformung sorgt, ohne die Formlinge zu beschädigen. Die Abstreifwalze besitzt daher zweckmäßig weiche Borsten. Gleichzeitig reinigt sie die Form.

Extrudierbare pharmazeutische Mischungen sind Mischungen mindestens eines pharmazeutischen Wirkstoffes mit mindestens einem für die Herstellung pharmazeutischer Tabletten üblichen Hilfsstoff, die durch Schmelzen oder Erweichen mindestens einer Komponente teigig und daher extrudierbar sind. Das sind insbesondere Mischungen, die pharmakologisch akzeptable Polymere enthalten (wobei die Glasstemperatur der Mischung unter der Zersetzungstemperatur aller Mischungskomponenten liegt), beispielsweise Polyvinylpyrrolidon (PVP), Copolymerisate von N-Vinylpyrrolidon (NVP) und Vinylacetat, Copolymerisate von Vinylacetat und Crotonsäure, teilverseiftes Polyvinylacetat, Polyvinylalkohol, Ethylen/Vinylacetat-Copolymerisate, Polyhydroxyethylmethacrylat, Copolymerisate von Methylmethacrylat und Acrylsäure, Celluloseester, Celluloseether, Polyethylenglykol, Polyethylen. Die K-Werte (nach H. Fikentscher, Cellulose-Chemie 13 (1932), Seiten 58 bis 64 und 71 und 74) der Polymeren liegen im Bereich von 10 bis 100, vorzugsweise 12 bis 70, insbesondere 12 bis 35, für PVP bei 12 bis 70, vorzugsweise bei 12 bis 35, insbesondere bei 12 bis 17.

Das polymere Bindemittel muß in der Gesamtmischung aller Komponenten im Bereich von 50 bis 180, vorzugsweise 60 bis 130 °C erweichen oder schmelzen, so daß die Masse extrudierbar ist. Die Glasübergangstemperatur der Mischung muß also auf jeden Fall unter 180, vorzugsweise unter 130 °C liegen. Erforderlichenfalls wird sie durch übliche pharmakologisch akzeptable weichmachende Hilfsstoffe wie langkettige Alkohole, Ethylenglykol, Propylenglykol, Trimethylolpropan, Triethylenglykol, Butandiole, Pentanole, Hexanole, Polyethylenglykole, Silicone, aromatische Carbonsäureester (z.B. Dialkylphthalate, Trimellithsäureester, Benzoesäureester, Terephthalsäureester) oder aliphatische Dicarbonsäureester (z.B. Dialkyldipate, Sebacinsäureester, Azelainsäureester, Zitronen- und Weinsäureester) oder Fettsäureester herabgesetzt.

Bevorzugt werden NVP-Polymerisate, die in Mischung mit dem Wirkstoff und ggf. üblichen galenischen Hilfsstoffen mit oder vorzugsweise ohne weichmachende Zusätze im gewünschten Temperaturbereich schmelzen oder erweichen. Das Schmelzen oder Erweichen unterhalb einer bestimmten Temperatur ist gegebenenfalls erforderlich im Hinblick auf eine mögliche thermische und/oder oxidative Schädigung nicht nur des Wirkstoffs, sondern auch des NVP-Polymerisates. Dieses könnte beim Extrudieren vergilben, weshalb die Extrusion von NVP-Polymerisaten bisher nicht üblich ist. Die Gefahr ist jedoch gering bei Extrusionstemperaturen unter 180 °C, vor allem unter 130 °C, wenn das Polymerisat nicht in wäßriger Lösung mit Wasserstoffperoxid als Starter hergestellt wurde, sondern in einem organischen Lösungsmittel, oder aber in Wasser mit einem organischen Peroxid als Starter, etwa nach dem Verfahren gemäß der EP-A-273 238 oder nach dem Verfahren von US 4 520 179 und 4 520 180.

Falls der K-Wert über 17, insbesondere über 30 oder gar 40 liegt und keine stark weichmachende Komponente zugegen ist, kommen als NVP-Polymerisate nur solche mit einer Glasstemperatur T_g unter 120, vorzugsweise unter 100 °C in Betracht, oder das NVP-Polymerisat (einschließlich Homopolymer) darf nicht in Wasser mit H_2O_2 als Starter hergestellt worden sein. Dabei würden Polymer-Endgruppen entstehen, die bei höherer Temperatur zur Vergilbung führen.

Das NVP-Polymerisat kann über die Art und Menge an Comonomeren je nach Anwendungszweck so stark oder so schwach hydrophil eingestellt werden, daß sich die daraus hergestellten Tabletten im Mund (Buccaltablette) oder im Magen oder auch erst im Darm (rasch oder verzögert) auflösen oder so quellen,

daß sie den Wirkstoff freigeben. Sie sind dann ausreichend quellbar, wenn sie bei Lagerung bei 90 % relativer Luftfeuchtigkeit mehr als 10 Gew.% Wasser aufnehmen. Falls es bei carboxylgruppenhaltigen Bindemitteln erwünscht ist, daß sie erst im alkalischen Milieu des Darms den Wirkstoff freigeben, gilt die obige Angabe der Wasseraufnahme nur für die neutralisierte Form (Salzform) des Polymeren (in der die Protonen der Carboxylgruppen ganz oder teilweise durch Ammonium-, Natrium- oder Kaliumionen ersetzt sind).

Als Comonomer zum NVP kommen in Betracht: ungesättigte Carbonsäuren, z.B. Methacrylsäure, Crotonsäure, Maleinsäure, Itaconsäure, sowie deren Ester mit Alkoholen mit 1 bis 12, vorzugsweise 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, ferner Hydroxyethyl- oder Hydroxypropylacrylat und -methacrylat, (Meth)acrylamid, die Anhydride und Halbestere der Maleinsäure und Itaconsäure (wobei der Halbestere vorzugsweise erst nach der Polymerisation gebildet wird), N-Vinylcaprolactam und Vinylpropionat. Bevorzugte Comonomere sind Acrylsäure und insbesondere Vinylacetat. Es werden daher NVP-Polymerisate bevorzugt, die entweder nur NVP oder Vinylacetat als einziges Comonomeres einpolymerisiert enthalten. Vinylacetat und Vinylpropionat können nach der Polymerisation ganz oder teilweise verseift sein.

Übliche galenische Hilfsstoffe, deren Gesamtmenge bis zu 100 Gew.%, bezogen auf das Polymerisat, betragen kann, sind z.B. Streckmittel wie Silikate oder Kieselerde, Stearinsäure oder deren Salze mit z.B. Magnesium oder Kalzium, Methylcellulose, Natrium-Carboxymethylcellulose, Talkum, Saccharose, Lactose, Getreide- oder Maisstärke, Kartoffelmehl, Polyvinylalkohol, ferner Netz-, Konservierungs-, Spreng-, Adsorptionsmittel, Farbstoffe, Geschmacksstoffe (vgl. z.B. H. Sucker et al., Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart 1978).

Falls gewünscht, kann die erfindungsgemäß hergestellte Tablette auch mit einem üblichen Überzug zur Verbesserung des Aussehens und/oder des Geschmacks (Dragee, Filmtabletten) oder zwecks zusätzlicher Verzögerung der Wirkstofffreigabe versehen werden. Für oral einzunehmende Tabletten mit verzögerter Wirkstofffreisetzung kann es günstig sein, wenn man die Tablette nach einer der bekannten Techniken in geschlossenzellig poröser Form herstellt, damit sie im Magen aufschwimmt und dadurch länger dort verweilt. Ferner können nach dem erfindungsgemäßen Verfahren sehr kleine Tabletten hergestellt werden, die mit Vorteil anstelle herkömmlicher Granulate in Kapseln abgefüllt werden. Der Begriff "Tablette" im Sinne der Erfindung ist weder an eine bestimmte Form noch an die perorale Anwendung gebunden. Er schließt vielmehr auch (nicht bei Körpertemperatur schmelzende) Zäpfchen zur rektalen Anwendung ein.

Unter pharmazeutischen Wirkstoffen im Sinne der Erfindung sind alle Stoffe mit einer pharmazeutischen Wirkung und möglichst geringen Nebenwirkungen zu verstehen, sofern sie sich unter den Verarbeitungsbedingungen nicht zersetzen. Die Wirkstoffmenge pro Doseinheit und die Konzentration können je nach Wirksamkeit und Freisetzungsgeschwindigkeit in weiten Grenzen variieren. Die einzige Bedingung ist, daß sie zur Erzielung der gewünschten Wirkung ausreichen. So kann die Wirkstoffkonzentration im Bereich von 0,1 bis 95, vorzugsweise von 20 bis 80, insbesondere 30 bis 70 Gew.% liegen. Auch Wirkstoff-Kombinationen können eingesetzt werden. Wirkstoffe im Sinne der Erfindung sind auch Vitamine.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist beispielsweise zur Verarbeitung folgender Wirkstoffe geeignet:

Betamethason, Thioctsäure, Sotalol, Salbutamol, Norfenefrin, Silymarin, Dihydroergotamin, Buflomedil, Etofibrat, Indometacin, Oxazepam, β -Acetyldigoxin, Piroxicam, Haloperidol, ISMN, Amitriptylin, Diclofenac, Nifedipin, Verapamil, Pyritinol, Nitrendipin, Doxycyclin, Bromhexin, Methylprednisolon, Clonidin, Fenofibrat, Allopurinol, Pirenzepin, Levothyroxin, Tamoxifen, Metildigoxin, o-(β -Hydroxyethyl)-rutosid, Propicillin, Aciclovirmononitrat, Paracetamol, Naftidrofuryl, Pentoxifyllin, Propafenon, Acebutolol, L-Thyroxin, Tramadol, Bromocriptin, Loperamid, Ketotifen, Fenoterol, Ca-Dobelisat, Propranolol, Minocyclin, Nicergolin, Ambroxol, Metoprolol, β -Sitosterin, Enalaprilhydrogenmaleat, Bezafibrat, ISDN, Gallopamil, Xantinolnicotinat, Digitoxin, Flunitrazepam, Bencyclan, Dexapanthenol, Pindolol, Lorazepam, Diltiazem, Piracetam, Phenoxymethylpenicillin, Furosemid, Bromazepam, Flunarizin, Erythromycin, Metoclopramid, Acemetacin, Ranitidin, Biperiden, Metamizol, Doxepin, Dikalium-Chlorazepat, Tetrazepam, Estramustinphosphat, Terbutalin, Captopril, Maprotilin, Prazosin, Atenolol, Glibenclamid, Cefaclor, Etilefrin, Cimetidin, Theophyllin, Hydromorphon, Ibuprofen, Primidon, Clobazam, Oxaceprol, Medroxyprogesteron, Flecainid, Mg-Pyridoxal-5-phosphatglutaminat, Hy-mechromon, Etofyllinclofibrat, Vincamin, Cinnarizin, Diazepam, Ketoprofen, Flupentixol, Molsidomin, Glibornurid, Dimetinden, Melperon, Soquinolol, Dihydrocodein, Clomethiazol, Clemastin, Glisoxepid, Kallidinogenase, Oxyfedrin, Baclofen, Carboxymethylcystein, Thioridacin, Betahistin, L-Tryptophan, Myrtol, Bromelaine, Prenylamin, Salazosulfapyridin, Astemizol, Sulpirid, Benzerazid, Dibenzepin, Acetylsalicylsäure, Miconazol, Nystatin, Ketoconazol, Na-Picosulfat, Colestyramin, Gemfibrocil, Rifampicin, Fluorocortolon, Mexiletin, Amoxicillin, Terfenadin, Mucopolysaccharidpolyschwefelsäureester, Triazolam, Mianserin, Tiaprofensäure, Ameziniummetilsulfat, Mefloquin, Probuco, Chinidin, Carbamazepin, Mg-L-aspartat, Penbutolol, Piretanid, Amitriptylin, Cyproteron, Na-Valproinat, Mebeverin, Bisacodyl, 5-Amino-Salicylsäure, Dihydralazin, Magaldrat, Phenprocoumon, Amantadin, Naproxen, Carteolol, Famotidin, Methyldopa, Auranofin, Estriol, Nadolol, Levo-

mepromazin, Doxorubicin, Medofenoxat, Azathioprin, Flutamid, Norfloxacin, Fendilin, Prajmaliumbitartrat, Aescin.

Besonders bevorzugt werden feste Lösungen folgender Wirkstoffe: Acetaminophen (= Paracetamol), Acetohexamid, Acetyldigoxin, Acetylsalicylsäure, Acromycin, Anipamil, Benzocain, β -Carotin, Chloramphenicol, Chlordiazepoxid, Chlormadinonacetat, Chlorothiazid, Cinnarizin, Clonazepam, Codein, Dexamethason, Diazepam, Dicumarol, Digitoxin, Digoxin, Dihydroergotamin, Drotaverin, Flunitrazepam, Furosemid, Gramicidin, Griseofulvin, Hexobarbital, Hydrochlorothiazid, Hydrocortison, Hydroflumethiazid, Indomethazin, Ketoprofen, Lonetil, Medazepam, Mefrusid, Methandrostenolon, Methylprednisolon, Methylsulfadiazin (= Sulfaperin), Nalidixinsäure, Nifedipin, Nitrazepam, Nitrofurantoin, Nystatin, Östradiol, Papaverin, Phenacetin, Phenobarbital, Phenylbutazon, Phenytoin, Prednison, Reserpin, Spironolacton, Streptomycin, Sulfadimidin (= Sulfamethazin), Sulfamethizol, Sulfamethoxazol, Sulfamethoxydiazin (= Sulfameter), Sulfaperin, Sulfathiazol, Sulfisoxazol, Testosteron, Tolazamid, Tolbutamid, Trimethoprim, Tyrothricin.

Der Begriff "feste Lösungen" ist dem Fachmann geläufig, beispielsweise aus der eingangs zitierten Literatur. In festen Lösungen von pharmazeutischen Wirkstoffen in Polymeren liegt der Wirkstoff molekular-dispers im Polymeren vor.

Die Bildung fester Lösungen der genannten Wirkstoffe in NVP-Polymerisaten war nicht vorherzusehen und ist umso überraschender, als viele in Wasser schwerlösliche Wirkstoffe in anderen Polymeren keine festen Lösungen (mit molekulardisperser Verteilung) bilden, sondern sich in Form fester Teilchen in das jeweilige Polymere einlagern, die elektronenmikroskopisch zu erkennen sind. Im Falle kristalliner Wirkstoff zeigen sie auch ein Debye-Scherrer-Diagramm, im Gegensatz zu den festen Lösungen.

Die in den Beispielen genannten Teile und Prozente beziehen sich auf das Gewicht.

Beispiel 1 bis 32: Doppelgliederband gem. Fig. 2

Beispiel 1

45 Teile eines Copolymerisats vom K-Wert 30 aus 60 Gew.% N-Vinylpyrrolidon und 40 Gew.% Vinylacetat, 5 Teile Stearylalkohol und 50 Teile Theophyllin wurden in einem Doppelschneckenextruder vermischt und extrudiert. Die Temperatur des sechs Schüsse enthaltenden Extrudermantels betrug 30, 60, 60, 60, 80 und 100 °C; die Düse wurde auf 100 °C aufgeheizt. Der hierbei erhaltene Strang wurde direkt mit einem Doppelgliederband, das auf 15 °C gekühlt wurde, zu Oblongtabletten verpreßt. Es entstanden starre Tabletten.

Die so erhaltenen Tabletten waren gegen mechanische Einflüsse stabil und zeigten keinen Abrieb beim Transport und Verpacken.

Beispiel 2

50 Teile des Copolymerisats von Beispiel 1 und 50 Teile Theophyllin wurden in einem Doppelschneckenextruder vermischt und extrudiert. Abweichend von Beispiel 1 wurde die Temperatur der Schüsse auf 30, 60, 60, 60, 90 und 120 °C eingestellt. Die Düse hatte ebenfalls eine Temperatur von 120 °C. Der erhaltene Strang wurde analog zu Beispiel 1 zu Oblongtabletten verpreßt. Die Temperatur des Doppelgliederbandes betrug 15 °C. Auch diese analog Beispiel 1 erhaltenen Tabletten waren gegen mechanische Einflüsse stabil.

Beispiel 3

47,5 Teile eines Copolymerisats vom K-Wert 30 aus 60 Gew.% N-Vinylpyrrolidon und 40 Gew.% Vinylacetat, 2,5 Teile vernetztes PVP als Tabletzensprengmittel und 50 Teile Theophyllin wurden in einem Doppelschneckenextruder vermischt und extrudiert. Die Temperatur der fünf Schüsse betrug jeweils 120 °C, die Düse hatte eine Temperatur von 130 °C. Der noch plastische Strang wurde wie bei Beispiel 1 zu Oblongtabletten verpreßt (Temp. des Doppelgliederbandes: +15 °C). Die Tabletten waren stabil gegen mechanische Einflüsse.

Beispiel 4

50 Teile eines Copolymerisats vom K-Wert 52 aus 30 Gew.% N-Vinylpyrrolidon und 70 Gew.% Vinylacetat und 50 Teile Theophyllin wurden in einem Doppelschneckenextruder gemischt und extrudiert. Die Temperatur der fünf Schüsse betrug 30, 60, 100, 100 und 120 °C. Die Düse wurde ebenfalls auf 120 °C aufgeheizt. Der noch plastische Strang wurde wie bei Beispiel 1 zu mechanisch stabilen Oblongtabletten verpreßt. (Temp. des Doppelgliederbandes +15 °C.)

10 Beispiele 5 bis 8

Eine Mischung von 50 Gew.% eines N-Vinylpyrrolidon-Homopolymeren (PVP) von dem jeweils in der Tabelle angegebenen K-Wert und 50 Gew.% Theophyllin wurden in einem Einwellen-Extruder bei der jeweils in der Tabelle angegebenen Temperatur aufgeschmolzen, extrudiert und wie bei Beispiel 1 zu Tabletten verformt.

Beispiel	K-Wert	T [° C]					Düse	Temp. des Doppelgliederbandes [° C]
		1.	2.	3.	4.	5.		
		Schuß						
5	12	115	125	135	135	135	145	10
6	17	125	125	135	145	145	155	10
7	25	145	155	165	175	175	175	15
8	30	150	160	160	170	180	180	15
8a	60	150	160	160	170	180	180	15

Beispiel 9

40 Teile eines Copolymerisats aus 60 Gew.% N-Vinylpyrrolidon und 40 Gew.% Vinylacetat vom K-Wert 30, 10 Teile Polyhydroxyethylmethacrylat und 50 Teile Theophyllin wurden analog zu Beispiel 1 zu mechanisch stabilen Tabletten verarbeitet. Temperatur der Schüsse: 70, 80, 80, 80, 80 °C. Düse: 90 °C. Doppelgliederband +30 °C.

Beispiel 10

50 Teile eines handelsüblichen, zu 80 % verseiften Polyvinylacetats und 50 Teile Theophyllin wurden analog zu Beispiel 1 verarbeitet. Die Temperatur der 5 Schüsse betrug 100, 100, 110, 120, 130 °C. Düse: 150 °C. Doppelgliederband: +32 °C.

Beispiel 11

50 Teile Polyhydroxyethylmethacrylat vom K-Wert 30 und 50 Teile Theophyllin wurden analog Beispiel 1 verarbeitet. Temperatur der Schüsse: 120, 130, 150, 160, 160 °C. Düse: 170 °C. Doppelgliederband: +30 °C.

Beispiel 12 bis 14

36 Teile eines Copolymerisates aus 60 Gew.% N-Vinylpyrrolidon und 40 Gew.% Vinylacetat vom K-Wert 30, 4 Teile Stearylalkohol, 40 Teile Theophyllin und 20 Teile

Beispiel 12) Stärke

Beispiel 13) Lactose

Beispiel 14) Saccharose

wurden in einem 6-schüssigen Doppelschneckenextruder gemischt und analog Beispiel 1 zu Tabletten
5 verformt. Die Temperatur der Schüsse betrug 90, 100, 110, 120, 120, 130 °C, die der Düse 135 °C.
Doppelgliederband: +15 °C.

Beispiele 15 bis 17

10

50 Teile des Copolymerisates der Beispiele 12 bis 14 und 50 Teile Verapamil wurden gemäß den
Beispielen 12 bis 14 zu Tabletten geformt.

Analog den obigen Beispielen wurden die folgenden durchgeführt. Die Bedingungen der Verarbeitung
sowie die Freisetzungsgeschwindigkeiten beim half-change-Test (vgl. R. Voigt, Lehrbuch der pharmazeuti-
15 schen Technologie, 5. Aufl., Verl. Chemie, Weinheim; Deerfield Beach, Florida; Basel, 1984, S. 627, in
Verbindung mit der Paddle-Methode nach USP 21) sind tabellarisch erfaßt. Zur Formgebung wurde ein
temperierbares Doppelgliederband (Beispiele 18 bis 32), ein temperierbares Doppelband (Bsp. 33 bis 53)
und eine gravierte Walze zusammen mit einem glatten Band (Bsp. 54 bis 85) verwendet.

20

Tabelle 1: Doppelbandglieder gem. Fig. 2

Beisp. Nr.	Wirkstoff	Polymer	Hilfs- stoff	Gew.-Verhältn. Wirkst./Polymer/ Hilfsstoff	T1 [°C]	T2
25						
18	Pseudoephedrin 47,5 Diphenhydramin 2,5	A	./.	50/50/0	60	80
30	19 Propafenon	A	Stärke	40/40/20	60	70
	20 Propafenon	A	StA	60/35/5	80	90
	21 Propafenon	A	StA	60/30/10	80	90
	22 Propafenon	A	StS	60/35/5	70	90
35	23 Propafenon	B	StA	50/40/10	65	80
	24 Propafenon	A	MgSt	60/35/5	60	70
	25 Propafenon	A	MgSt	50/40/10	60	70
	26 Anipamil	A	MgSt	50/40/10	30	30
40	27 Vitamin B1	B	./.	50/50/0	40	40
	28 Nicotinsäure	A	./.	50/50/0	60	70
	29 Biperiden	A	StA	50/45/5	80	90
	30 Biperiden	A	./.	50/50/0	80	90
	31 Canthaxantin	B	./.	50/50/0	30	30
45	32 Canthaxantin	A	./.	50/50/0	40	40

50

55

Tabelle 1 (Fortsetzung)

5	Beisp. Nr.	T3	T4 [°C]	T5	T6	Düse	Freisetzungs- geschwindig- keit	Temperatur des Doppelglieder- bandes [°C]
10	18	100	120	120	120	120	100 % in 1 h	16
	19	90	110	110	110	110	100 % in 1 h	16
	20	100	120	140	140	140	100 % in 2 h	15
	21	100	120	130	130	140	52 % in 6 h	15
15	22	100	110	115	115	115	42 % in 6 h	15
	23	95	110	110	110	110	100 % in 6 h	15
	24	80	80	95	100	100	95 % in 6 h	10
	25	80	80	95	100	100	80 % in 6 h	10
20	26	40	40	60	60	60	100 % in 2 h	10
	27	50	60	80	80	80	100 % in 1 h	10
	28	80	95	95	100	100	100 % in 1 h	10
	29	100	120	120	130	135	100 % in 4 h	16
25	30	110	120	140	140	140	100 % in 1 h	16
	31	40	40	60	60	60	100 % in 1 h	20
	32	55	60	60	80	80	100 % in 1 h	20

30

35

40

45

50

55

Tabelle 2

Doppelband gem. Fig. 1												
5	Beisp. Nr.	Wirkstoff	Polymer	Hilfsstoff	T1	T2	T3	T4	T5	T6	Düse	Temperatur des Doppelgliederbandes [°C]
					[°C]							
10	33	Indomethacin	A		50	60	70	80	80	80	80	10
	34	Indomethacin	B		60	80	100	120	120	120	120	10
	35	Anipamil	A		30	30	40	50	50	60	60	15
	36	Anipamil	B		30	30	40	50	50	60	60	15
	37	Benzocain	D		60	80	95	100	120	120	140	20
15	38	Benzocain	D		60	80	95	100	120	130	140	20
	39	Benzocain	F		30	30	40	50	50	60	60	10
	40	Benzocain	B		60	80	100	120	120	120	120	10
	41	5,5-Diphenhydramin	B		60	80	100	120	120	120	120	15
	42	Paracetamid	B		60	80	100	120	120	120	120	15
20	43	Sulfathiazol	B		70	90	100	100	100	100	120	10
	44	Sulfathiazol	E		70	90	100	100	100	110	120	15
	45	Benzocain	A		30	30	40	50	60	70	70	10
	46	5,5-Diphenhydramin	A		60	80	100	120	120	120	130	10
	47	Paracetamol	A		60	80	100	120	120	120	130	10
25	48	Sulfathiazol	A		70	90	100	100	100	100	130	10
	49	Vitamin C	C		75	95	95	120	120	120	120	20
	50	Benzocain	E		60	70	80	120	130	130	130	15
	51	Benzocain	G		60	70	70	80	80	80	120	15
	52	Benzocain	H		50	60	60	60	80	90	110	10
30	53	Benzocain	I		50	60	70	70	75	75	80	10

35

40

45

50

55

Tabelle 3: Graviierte Walze + glattes Band gem. Fig. III

Beisp. Nr.	Wirkstoff	Polymer	Hilfsstoff	Gew.-Verhältnis Wirkst./Polymer/ Hilfsstoff	T1	T2	T3	T4	T5	T6	Düse	Temp. der Walze [°C]
54	Metoprolol	A	StA	40/55/5	60	70	80	80	90	80	80	18
55	Ranitidin	A	-	46/54/0	60	70	80	80	90	90	80	18
56	Diclophenac	A	StA	40/55/5	65	70	80	90	90	90	90	18
57	Furosemid	A	StA	30/60/10	65	75	80	90	100	100	100	18
58	Nifedipin	A	StA	20/70/10	60	70	80	80	80	80	80	18
59	Gallopamil	A	StA	40/54/6	50	60	70	80	80	70	70	16
60	Gallopamil	A	StA	40/48/12	50	60	70	80	80	70	70	16
61	Gallopamil	A	StA	40/42/18	50	60	70	80	80	70	70	16
62	Gallopamil	A	StS	40/54/6	50	60	70	80	80	70	70	16
63	Gallopamil	A	StS	40/48/12	50	60	70	80	80	70	70	16
64	Gallopamil	A	StS	40/42/18	50	60	70	80	80	70	70	16
65	Anipamil	A	StA	34/54,4/13,6	50	60	65	65	60	60	55	10
66	Biperiden	A	StA	6/89/5	45	55	60	65	65	65	60	15
67	Biperiden	A	StA	6/84/10	45	55	50	65	65	65	60	15
68	Biperiden	A	StA	6/79/15	45	55	60	65	65	65	60	15
69	Biperiden	A	StA	6/74/20	50	50	60	60	50	50	50	10
70	Biperiden	A	StA	6/69/25	40	50	55	60	60	50	50	10
71	Biperiden	A	StA	6/64/30	40	50	55	60	60	50	50	10
72	Biperiden	A	StA	6/59/35	40	50	55	60	60	50	50	10
73	Bezafibrat	A	-	61,5/38,5/0	60	70	80	80	80	80	80	15
74	Bezafibrat	A	StA	61,5/34/4,5	60	70	80	80	80	70	70	15
75	Bezafibrat	A	StA	61,5/29,5/9,0	40	45	50	50	50	50	50	15

Tabelle 3: Fortsetzung

Beisp. Nr.	Wirkstoff	Polymer	Hilfsstoff	Gew.-Verhältnis Wirkst./Polymer/ Hilfsstoff	T1	T2	T3	T4	T5	T6	Düse	Temp. der Walze
76	Metoprolol	A	Stärke	40/45/15	60	70	80	80	80	80	80	15
77	Metoprolol	A	Stärke	40/35/25	55	60	65	70	70	70	70	16
78	Anipamil	A	Lactose	32/43/25	55	60	70	80	70	70	65	10
79	Anipamil	A	Cellulose	32/61,2/6,8	55	60	70	80	65	65	60	10
80	Anipamil	A	Lactose	32/34,4/13,6	55	60	70	80	65	65	60	10
81	Anipamil	A	Stärke	32/54,4/13,6	55	60	70	80	65	65	60	15
82	Coffein Pulver	A	StA	50/45/5	65	75	90	90	90	90	100	18
83	Coffein Pulver	A	-	50/50/0	65	75	90	90	90	90	100	18
84	Coffein Granulat	A	StA	50/45/5	65	70	70	75	75	90	80	20
85	Coffein Granulat	A	-	50/50/0	65	70	70	75	75	90	80	20

A = Copolymer aus 60 Gew.% NVP und 40 Gew.% Vinylacetat, K-Wert ca. 33

B = PVP, K-Wert 12

C = PVP, K-Wert 17

D = Mowiol® 30-92 (zu 92 % hydrolys. Polyvinylalkohol)

E = Mowiol 4-80 (zu 80 % hydrolys. Polyvinylalkohol)

F = Copolymer aus NVP, Vinylacetat und Hydroxypropylacrylat im Gewichtsverhältnis 30/40/30;
K-Wert ca. 18

G = Celluloseacetat

H = Celluloseacetat-phthalat

I = Copolymer Vinylacetat/Crotonsäure; K-Wert ca. 30

StA = Stearylalkohol

StS = Stearinsäure

MgSt = Magnesiumstearat

Ansprüche

- 5
1. Verfahren zum Tablettieren einer Mischung von mindestens einem pharmazeutischen Wirkstoff und mindestens einem thermoplastischen Polymeren sowie gegebenenfalls üblichen galenischen Hilfsstoffen, dadurch gekennzeichnet, daß man die Mischung extrudiert und den noch verformbaren Strang zwischen zwei sich streckenweise berührenden, gegensinnig umlaufenden und auf der Kontaktstrecke parallel-
- 10 laufenden Bändern oder einem Band und einer Walze zu Tabletten verpreßt, wobei die formgebenden, gegebenenfalls sich paarweise ergänzenden Vertiefungen in beiden oder nur in einem der umlaufenden formgebenden Elemente angebracht sind.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man zwei elastische Bänder mit einander gegenüberliegenden Vertiefungen, die paarweise die Tablettenform bestimmen, einsetzt.
- 15 3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man zwei Gliederbänder aus Metall einsetzt, die die paarweise korrespondierenden, formgebenden Vertiefungen enthalten.
4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man eine rotierende Walze mit den auf dem Walzenmantel eingravierten formgebenden Vertiefungen zusammen mit einem auf einem Segment des Walzenmantels aufliegenden und mit diesem umlaufenden glatten Band einsetzt.
- 20 5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß das umlaufende, glatte Band durch eine feststehende, glatte Wand ersetzt ist.
6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine rotierende glatte Walze zusammen mit einem elastischen Band eingesetzt wird, das die formgebenden Vertiefungen in der Kontaktfläche besitzt.
- 25 7. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß man anstelle des 2. Bandes eine mit dem 1. Band in Kontakt synchron rotierende Walze einsetzt, auf deren Mantel eingravierte formgebende Vertiefungen mit denen des Bandes paarweise korrespondieren.
8. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als thermoplastisches Polymeres ein lösungsmittelfreies N-Vinylpyrrolidon-Polymerisat mit einem Wassergehalt von höchstens 3,5 Gew.% ein-
- 30 setzt, das mindestens 20 Gew.% N-Vinylpyrrolid-2-on (NVP) einpolymerisiert enthält, wobei sämtliche gegebenenfalls einpolymerisierten Comonomeren Stickstoff und/oder Sauerstoff enthalten.
9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß man als thermoplastisches Polymeres ein NVP-Polymerisat einsetzt, das entweder in einem organischen Lösungsmittel oder mit einem organischen Peroxid in Wasser hergestellt wurde.
- 35 10. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man dazu mindestens einen Wirkstoff aus folgender Gruppe einsetzt: Acetaminophen (= Paracetamol), Acetohexamid, Acetyldigoxin, Acetylsalicylsäure, Acromycin, Anipamil, Benzocain, β -Carotin, Chloramphenicol, Chlordiazepoxid, Chlormadinonacetat, Chlorothiazid, Cinnarizin, Clonazepam, Codein, Dexamethason, Diazepam, Dicumarol, Digitoxin, Digoxin, Dihydroergotamin, Drotaverin, Flunitrazepam, Furosemid, Gramacidin, Griseofulvin, Hexobarbital, Hydrochlorothiazid, Hydrocortison, Hydroflumethiazid, Indomethazin, Ketoprofen, Lonetil, Medazepam, Mefrusid, Methandrostendolon, Methylprednisolon, Methylsulfadiazin (= Sulfaperin), Nalidixinsäure, Nifedipin, Nitrazepam, Nitrofurantoin, Nystatin, Östradiol, Papaverin, Phenacetin, Phenobarbital, Phenylbutazon, Phenytoin, Prednison, Reserpin, Spironolacton, Streptomycin, Sulfadimidin (= Sulfamethazin), Sulfamethizol, Sulfamethoxazol, Sulfamethoxydiazin (= Sulfameter), Sulfaperin, Sulfathiazol, Sulfisoxazol, Testosteron, Tolazamid,
- 40 Tolbutamid, Trimethoprim, Tyrothricin.
- 45
- 50
- 55

FIG.1

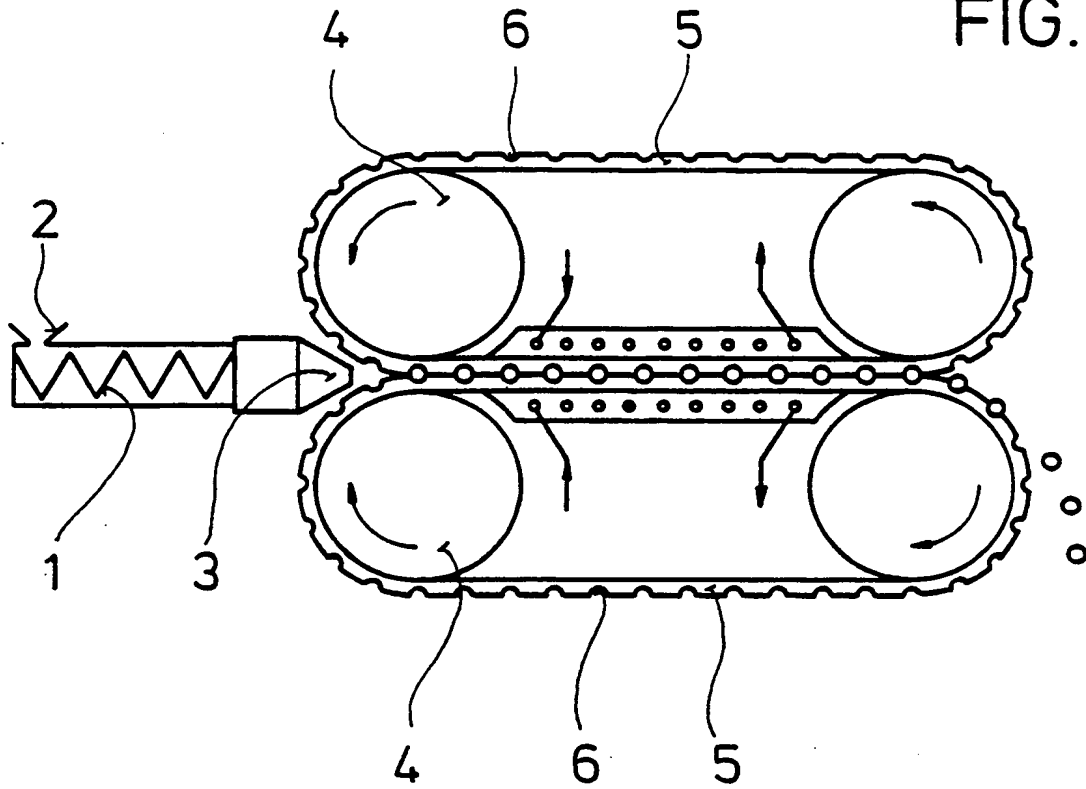
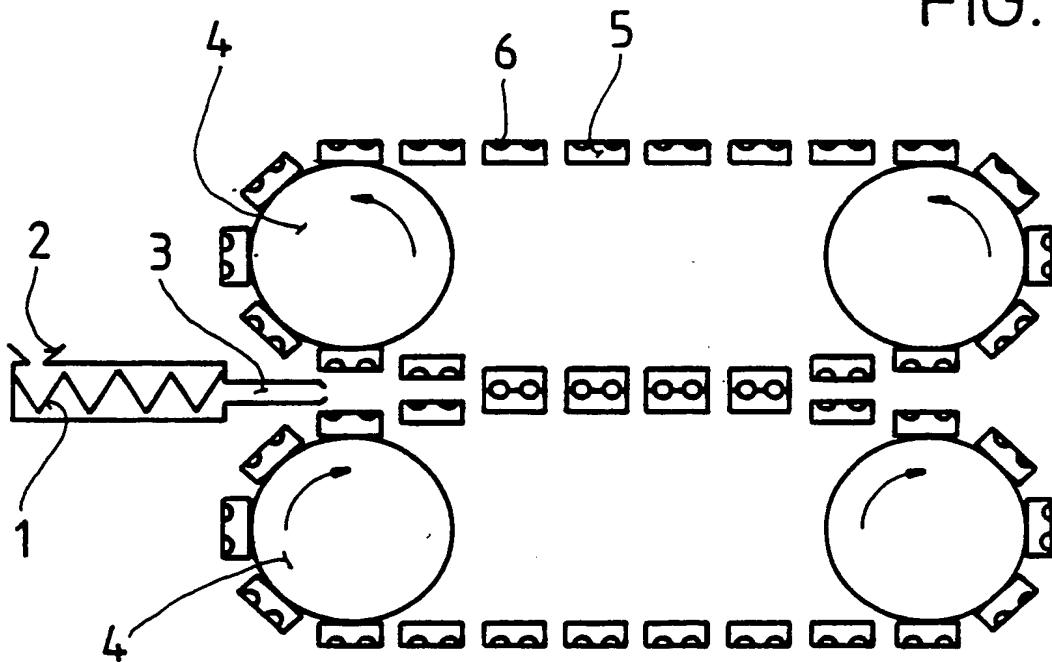


FIG.2



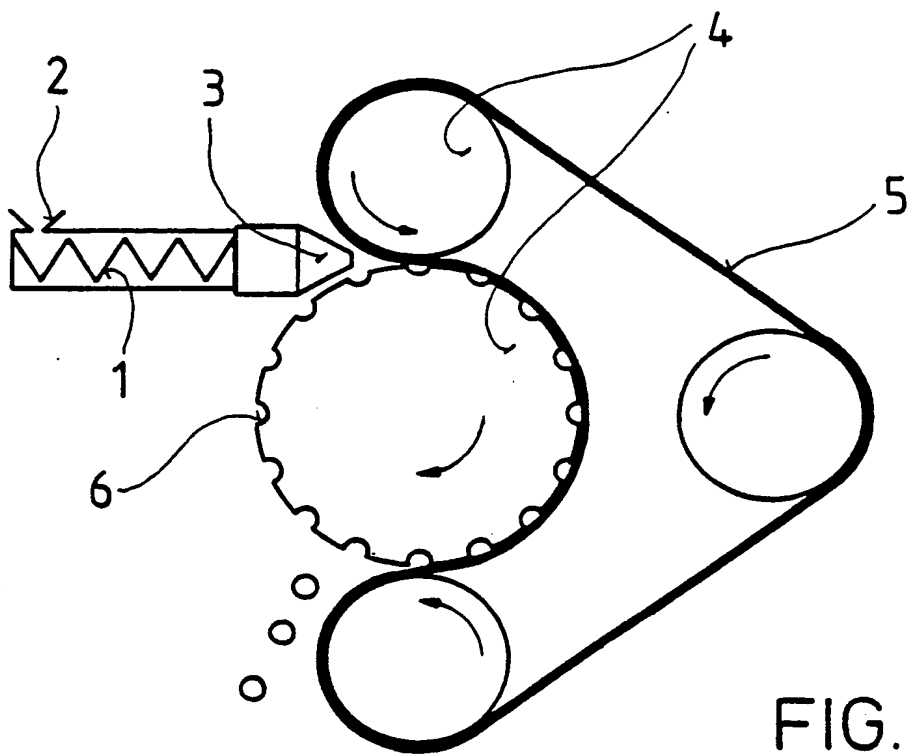


FIG. 3

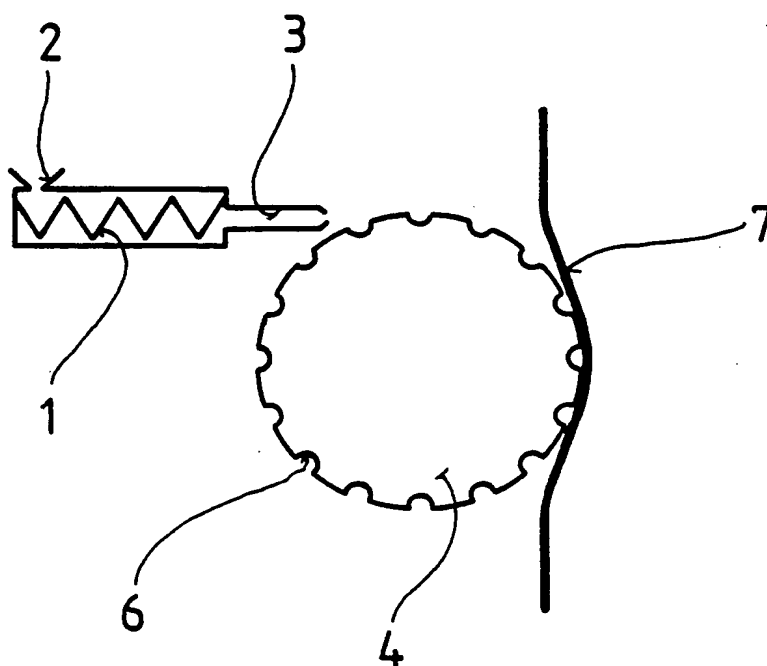


FIG. 4

FIG.5

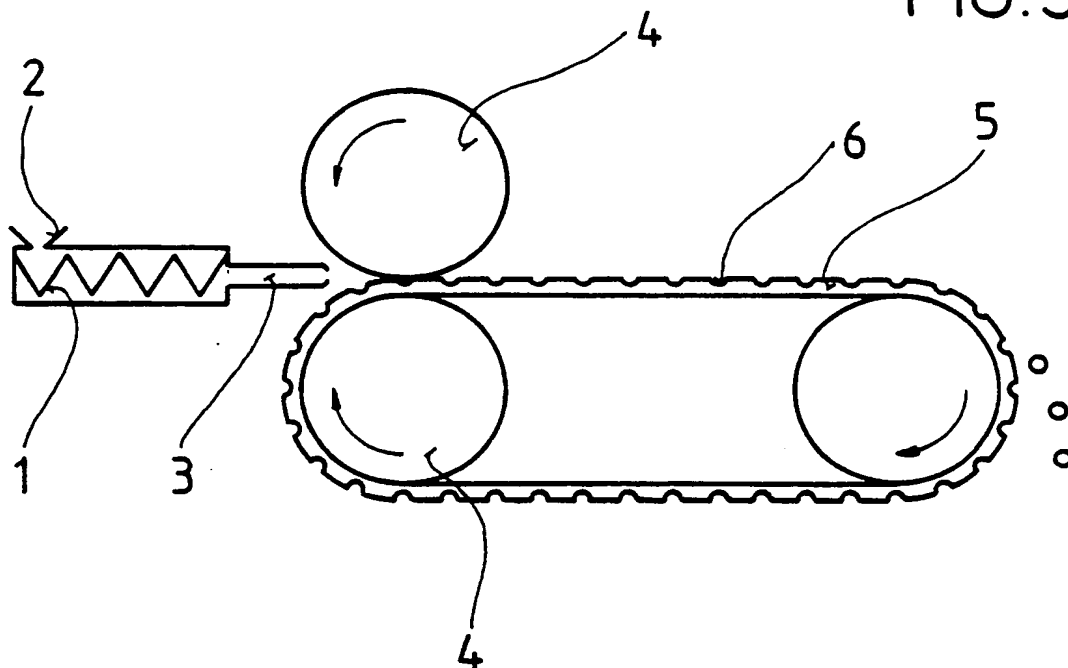
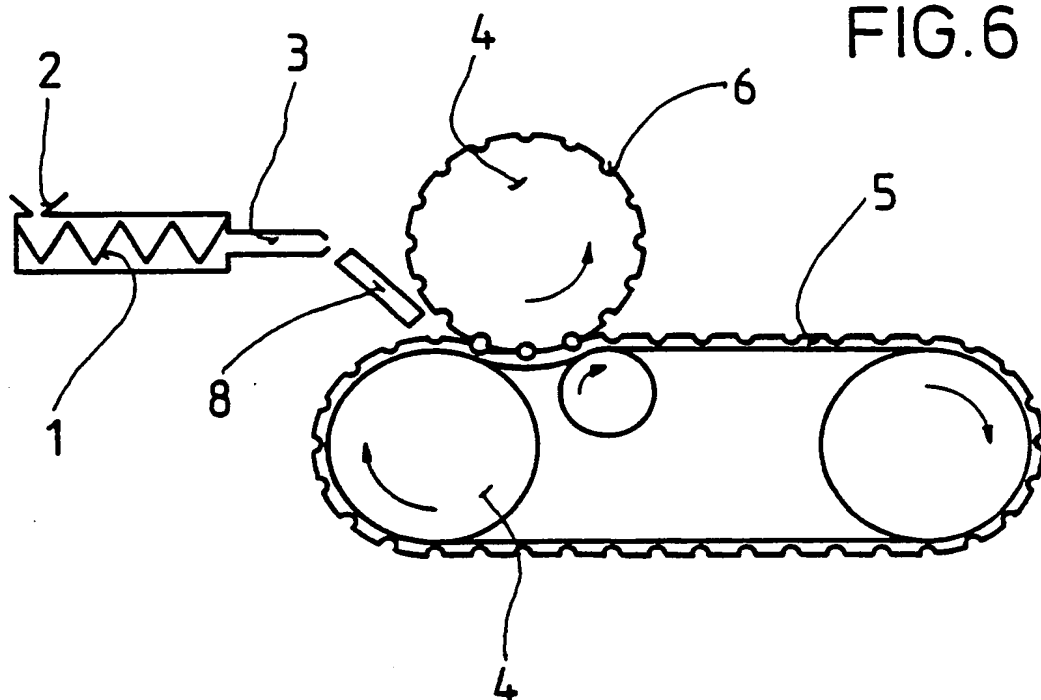


FIG.6



THIS PAGE BLANK (USPTO,



(12) **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(21) Anmeldenummer: **89116065.7**

(51) Int. Cl.⁵: **A61J 3/10, B30B 11/00, A61K 9/20**

(22) Anmeldetag: **31.08.89**

(30) Priorität: **07.09.88 DE 3830353**

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
14.03.90 Patentblatt 90/11

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LI NL SE

(98) Veröffentlichungstag des später veröffentlichten
Recherchenberichts: **16.01.91 Patentblatt 91/03**

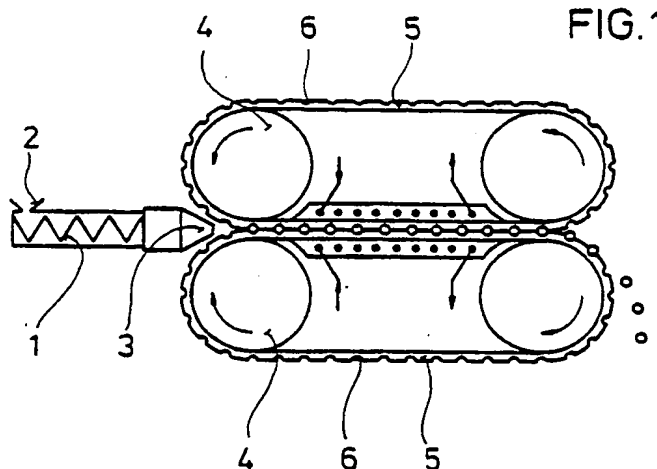
(71) Anmelder: **BASF Aktiengesellschaft**
Carl-Bosch-Strasse 38
D-6700 Ludwigshafen(DE)

(72) Erfinder: **Kilmesch, Roger, Dr.**
Georg-Froebe-Strasse 43
D-6146 Alsbach-Haehnlein 2(DE)
Erfinder: **Bleckmann, Gerhard**
Giselherstrasse 9
D-6840 Lampertheim 5(DE)
Erfinder: **Farwerck, Karl-Peter**
Enzingerstrasse 32
D-6520 Worms 21(DE)
Erfinder: **Schlemmer, Lothar**
Dulsbergstrasse 1 a
D-6701 Masdorf(DE)
Erfinder: **Sanner, Axel, Dr.**
Lorscher Ring 2 c
D-6710 Frankenthal(DE)

(54) **Verfahren zur kontinuierlichen Herstellung von festen pharmazeutischen Formen.**

(57) Verfahren zum Tablettieren einer Mischung von mindestens einem pharmazeutischen Wirkstoff und mindestens einem thermoplastischen Polymeren, dadurch gekennzeichnet, daß man die Mischung extrudiert und den noch verformbaren Strang zwischen zwei sich streckenweise berührenden, gegensinnig umlaufenden und auf der Kontaktstrecke parallel-

laufenden Bändern (5) oder einem Band (7) und einer Walze (4) zu Tabletten verpreßt, wobei die formgebenden, gegebenenfalls sich paarweise ergänzenden Vertiefungen (6) in beiden oder nur in einem der umlaufenden formgebenden Elemente angebracht sind.





Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 89 11 6065

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.5)
Y,D	EP-A-0 240 906 (BASF) * Insgesamt * - - - -	1,3,8-10	A 61 J 3/10 A 61 K 9/20 B 30 B 11/00
Y	US-A-2 829 756 (GERCKE) * Spalte 3, Zeilen 52-59; Spalte 6, Zeilen 8-37; Figuren * - - - -	1,3,8-10	
A	FR-A-8 793 31 (NAVALIS) * Seite 2, Zeilen 40-66; Figur 2 * - - - -	3	
A	DE-C-6 125 00 (SCHAMEL) * Seite 1, Zeilen 38-65; Figur * - - - -	4	
A	DE-C-5 971 3 (STAUBER) * Seite 1, rechte Spalte, Zeilen 16-19; Figur 1 * - - - -	5	
A	CH-A-5 309 44 (LONZA AG) * Spalte 1, Zeilen 32-39; Spalte 2, Zeilen 20-28; Figur 2 * - - - -	6	
A	GB-A-6 404 40 (THE FOR GROVE MACHINERY CO., LTD) * Seite 3, Zeilen 6-34; Figuren 1,3 * - - - -	7	
A,D	EP-A-0 240 904 (BASF) * Insgesamt * - - - -	8,9,10	
A	DE-A-1 766 546 (ERIKSSON) * Patentansprüche; Figuren * - - - -	1	
A	GB-A-1 284 09 (WIRTZ) * Patentansprüche; Figuren * - - - - -	1	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort		Abschlußdatum der Recherche	Prüfer
Den Haag		08 November 90	BAERT F.G.
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet		E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist	
Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie		D : in der Anmeldung angeführtes Dokument	
A : technologischer Hintergrund		L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument	
O : mündliche Offenbarung		& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	
P : Zwischenliteratur			
T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze			